

博士の学位論文審査結果の要旨

申請者氏名 高山 香名子

横浜市立大学大学院医学研究科 医科学専攻 顎顔面口腔機能制御学

審査員

主査 横浜市立大学大学院医学研究科教授 井上 登美夫

副査 横浜市立大学大学院医学研究科教授 石川 義弘

副査 横浜市立大学大学院医学研究科教授 市川 靖史

博士の学位論文審査結果の要旨

Treatment results of alternating chemoradiotherapy followed by proton beam therapy boost combined with intra-arterial infusion chemotherapy for stage III–IVB tongue cancer

(Ⅲ–ⅣB 期舌癌に対する化学放射線治療の交替療法と 動注陽子線治療との併用療法の検討)

学位論文の審査にあたり、審査冒頭で以下のように学位研究の要旨が説明された。申請者は上記表題について発表を行った。

本研究は、局所進行舌癌に対する臓器温存療法としての浅側頭動脈経由動注化学療法と陽子線治療の併用療法に全身化学療法と全頸部照射の交替療法を先行したプロトコールについての治療効果と有害事象を検討したものである。本療法における stageⅢ–ⅣB 舌癌に対する治療効果は良好であり、有害事象は許容範囲内であった。また、遠隔転移に対する効果及び頸部リンパ節転移の制御率の高さも示唆された。適切な動注の抗癌剤の量や照射線量の検討、また唾液腺障害に対するさらなる治療方法改善が今後の検討課題であるが、進行舌癌の臓器温存治療の選択肢のひとつとして期待できる可能性が示唆される、と説明された。

論文要旨の説明に続いて、以下のような質疑応答がなされた。

市川副査のコメント及び質疑応答の概要

1. なぜ X 線と陽子線を併用する治療のデザインになったのか

申請者応答: 使用した陽子線治療装置は 15 cm 以上の照射野は作れなかったため、原発巣を含めた全頸部照射を陽子線で行うことができず X 線を併用した。また、当時陽子線治療において皮膚線量を減量することができず化学療法の併用で皮膚障害が著しくなることが予想されたことや、パッチ照射の技術が不安定であったことも理由である。

2. 全身の化学療法が照射に影響を与えなかったか

申請者応答: 全身化学療法による粘膜炎が重篤な症例には早めに胃瘻を作成、医療用麻薬を導入した疼痛コントロールを行い疼痛・栄養管理を行ったため、治療遂行に大きな影響はなかった。Grade4 の骨髄抑制が生じた場合は 2 回目の全身化学療法の減量・skip した。

3. 治療による神経障害はみられなかったか

申請者応答： 全身化学療法による軽度の手足症候群及び動注抗癌剤環流域の血管痛が認められた症例は数例あるが、すべて一次症例であり、本療法における舌神経の麻痺等は生じていない。

石川副査のコメント及び質疑応答の概要

1. このスタディは既存の放射線＋化学療法後に陽子線を加えるプロトコルであり、陽子線の単独の効果を比較対象するのではないのはなぜか

申請者応答： 陽子線治療の装置の限界で頸部照射にX線を用いざるをえなかった。今後 **spot scanning** を用いた陽子線治療では、全ての照射を陽子線で行うことが可能となるため、純粋な比較については今後の研究課題としたい。

2. 既存の放射線治療に対する陽子線治療（粒子線治療）の適応は？

申請者応答： 扁平上皮癌では X 線治療に対する粒子線治療の明らかな優位性がないため、一般的には頭頸部ではエビデンスのある非扁平上皮癌が粒子線治療の適応とされる。その他小児腫瘍や脳腫瘍・頭蓋底腫瘍などが良い適応である。

3. 頸部にもよく効いたのはどういう解釈か

申請者応答： X 線は化学療法併用では皮膚炎から 60Gy が限界であるが、今回の治療では、陽子線で頸部リンパ節だけに縮小照射を行ったため、頸部のリンパ節転移病変へ 70Gy 以上の高い線量を投与することが可能であったために制御されたと考えている。また、粒子線特有の DNA の **double-strand brakes** の切断効果や RBE の高さもその要因である可能性が高い。

4. 重粒子線と陽子線の使い分けは

申請者応答： 重粒子線は線量分布が **sharp** であり RBE が 2～3 と高く特に肉腫系やメラノーマに有効である。しかし、1 回線量の高さからも破壊力が強く、照射された周囲には障害が生じうる。またガントリーは固定であり、色々な方向から照射できるという点では、回転ガントリーがある陽子線の方が使いやすい。現在、頭頸部腫瘍について両者の有意差は報告されていないため、正確な使い分けについては今後の研究での判断となる。

主査井上のコメント及び質疑応答の概要

1. 疫学的傾向として、進行舌癌の患者は増えているのか

申請者応答： 検診による早期発見が増えたことから進行癌の割合は減少しているが、口腔癌の発見数（罹患数）自体は人口の高齢化とともに年々増加している。しかし、過疎地では病識がないために放置してしまい、進行癌が見過ごされていることも多い。

2. 陽子線と X 線で照射野の想定は具体的にはどのように設定をするのか

申請者応答： X 線では単純に 5mm の **set up** マージンを設ける。陽子線では

全頸部照射終了頃に再度治療計画用 CT と MRI を撮影し、残存腫瘍を GTV として 3mm のマージンで CTV を設定する。下顎骨は risk organ として CTV から削り、さらに 3mm の set up マージンをつけて PTV とするが、実際にはさらに陽子線特有のマージン調整を加味する。

3. フローチェックと診断用 MRI で腫瘍マージンのエンハンスに差があるか

申請者応答：フローチェックの方が動脈の高濃度の造影剤が投与されるのでマージンは濃く描出されるが、環流域から、腫瘍全体が描出されないことが多い。診断用の MRI での確認が別途必要である。

4. IMRT と IMPT の比較で陽子線が優位性はあるか

申請者応答：IMRT は低線領域の広がりが大きくなってしまう。陽子線の RBE は 1.1 とされるが、DNA の二重鎖切断方法が違うことから、治療効果に差があることが期待される。

この他に多くの質疑が行われたが、いずれも適切な回答が得られた。

以上の審査から、本研究は昨今社会的に期待されている進行舌がんに対する非手術療法の確立を目標としてプロトコールを作成・治療・解析を行ったものであり、学術的かつ臨床的に高く評価できる内容である。また、本研究により得られた知見はさらなる臨床研究につながる可能性がある。従って審査の結果、本学位論文は博士（医学）の学位に値するものと判断された。